FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

547

Année 1962

T H E S E

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

PAR

Alex K A P R Y

né le 23 octobre 1935 à PAIMPOL (C. du N.)

---

Présentée et soutenue publiquement le 28 mai 1962

---

# THERAPEUTIQUE HYPNOTIQUE ET ANTIHISTAMINIQUE EXPERIMENTATION CLINIQUE DE LA PROPIOMAZINE CHEZ L'ADULTE

---

Président : M. de GAUDART d'ALLAINES, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

mée 1962

T H E S E N°

pour le

D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

PAR

Alex K A P R Y

né le 23 octobre 1935 à PAIMPOL (C. du N.)

Présentée et soutenue publiquement le 28 mai 1962

# THERAPEUTIQUE HYPNOTIQUE ET ANTIHISTAMINIQUE EXPERIMENTATION CLINIQUE DE LA PROPIOMAZINE CHEZ L'ADULTE

Président : M. de GAUDART d'ALLAINES, Professeur

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK
LEIDEN

## PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BERARD (H.), BULLIARD (H.), CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.), LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR VALLERY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D), QUENU (J.), RICHET (C.), SENEQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN ..... Léon BINET
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR ..... Jean VERNE
2ème ASSESSEUR ..... Gaston CORDIER

## I. - PROFESSEURS

### 1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

| | MM. |
|---|---|
| Anatomie | DELMAS (A) |
| Anatomie pathologique | DELARUE (J) |
| Anesthésiologie | BAUMANN (J) |
| Biochimie médicale | JAYLE (M.F.) / SCHAPIRA (G) |
| Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports | CHAILLEY-BERT (P) |
| Biologie médicale | FAUVERT (R) |
| Cancérologie médicale et sociale | BERNARD (J) |
| Embryologie | GIROUD (A) |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière) | N... |
| Histologie | VERNE (J) |
| Hygiène et médecine préventive | JOANNON (P) |
| Médecine du Travail | DESOILLE (H) |
| Médecine légale | PIEDELIEVRE (R) |
| Microbiologie (Bactériologie et virologie) | FASQUELLE (R) |
| Parasitologie | GALLIARD (H) |
| Pathologie chirurgicale | HUGUIER (J) |
| Pathologie exotique | LAVIER (G) |
| Pathologie expérimentale et comparée | MERKLEN (F.P.) |
| Pathologie médicale | MILLIEZ (P) |
| Pathologie respiratoire | TURIAF (J) |

Pathologie et thérapeutique générales ..... BOUDIN (G)
Pharmacologie ..... CHEYMOL (J)
Physiologie ..... BINET (L) / BARGETON (D)
Physiologie et pathologie obstétrical ..... LEPAGE (F)
Physique médicale ..... DOGNON (A) / DJOURNO (A)
Radiologie médicale ..... DESGREZ (H)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..... N ...
Thérapeutique ..... CONTE (M)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale ..... DESGREZ (P) / POLONOVSKI (J)
Biologie médicale ..... BOURLIERE (F)
Embryologie ..... TUCHMANN (H)
Hygiène et médecine préventive ..... DEPARIS (M)
Parasitologie ..... BRUMPT (L.C.)
Pathologie chirurgicale ..... LAURENCE (G)
Pharmacologie ..... LEVY (Mlle J)
Physiologie ..... PARROT (J)
Physique médicale ..... KELLERSHOHN (L)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..... REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais) ..... MOUQUIN (M)
Cliniques chirurgicales .....
- Beaujon ..... LORTAT-JACOB (J.L.)
- Cochin ..... LEGER (L)
- Hôtel-Dieu ..... PATEL (J)
- Pitié ..... CORDIER (G)
- Saint-Antoine ..... GOSSET (J)
- Salpêtrière ..... SICARD (A)
- Tenon ..... OLIVIER (Cl)

Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades) ..... LEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin) ... MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) ..... GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec) ..... MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié) ..... DECOURT (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants Malades) ..... LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca) ..... FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis). DEGOS (R)

Clinique des maladies des Enfants (Enfants Malades) ..... CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard) ..... MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker) ..... HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais) ..... MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière) ..... CASTAIGNE (P)

Cliniques médicales .....
(Boucicaut ..... LENEGRE (J)
(Broussais ..... SOULIE (P)
(Cochin ..... JUSTIN-BESANCON (L)
(Cochin ..... BROUET (G)
(Hôtel-Dieu ..... BARIETY (M)
(Lariboisière ..... SEZE (S. de)
(Pitié ..... DREYFUS (G)
(Saint-Antoine ..... KOURILSKY (R)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat) ..... DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)..... GENNES (L de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) ..... DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) ..... DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpêtrière) ..... GARCIN (R)

Cliniques obstétricales ..
(Baudelocque ..... LACOMME (M)
(Foch (Suresnes) ..... MERGER (R)

Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal) ..... VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu) ..... RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)..... AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (St-Vincent-de-Paul) LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants Malades) ..... MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec) ..... BERNARD (E)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière) ..... MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin) ..... COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié) ..... DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..... ROUX (M)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine) ..... LEMAIRE (A)
Clinique toxicologique ..... GAULTIER (M)
Clinique traumatologique ..... PADOVANI (P)
Séméiologie médicale ..... DOMART (A)
Séméiologie et clinique chirurgicales ..... POILLEUX (F)

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538128_0020

Clinique [illegible] ..... [illegible]

Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau) ..... TURPIN (R)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine ..... BOUR (H), LHERMITTE (F), PEQUIGNOT (H)

## II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

| | | | |
|---|---|---|---|
| Anatomie ..... | CABROL (C)<br>COUINAUD (C)<br>GILLOT (C)<br>OLIVIER (G) | Carcinologie ..... | BOIRON (M)<br>DENOIX (P)<br>MATHE (G)<br>SELIGMANN (M) |
| | GAUTHIER-VILLARS (Mle P), pr. s.ch. | Dermato-Syphiligraphie. | CIVATTE (J)<br>DUPERRAT (B) |
| | ABELANET (R) | Electro-Radiologie .... | LEDOUX-LEBARD (G) |
| Anatomie patholigique.. | BUSSER (F)<br>CHOMETTE (G)<br>GOUYOU (Ch), M.Conf.<br>NEZELOFF (Ch)<br>ORCEL (L)<br>PAILLAS (J) | Hématologie ..... | BESSIS (M)<br>BILSKI-PASQUIER (G)<br>DAUSSET (J)<br>DUHAMEL (G) |
| Anesthésiologie ..... | KERN (E)<br>VOURC'H (G) | Histologie ..... | COUJARD (R), pr.s.ch.<br>MAROIS (M)<br>RACADOT (J) |
| Bactériologie ..... | BARBIER (P)<br>CHRISTOL (D)<br>LE MINOR (L)<br>TOURNIER (P) | Hydrologie ..... | BESANCON (F)<br>CORNET (A) |
| | BAULIEU Et.m.conf. | Hygiène ..... | BOYER (J) pr.s.ch.<br>BLANCHER (G)<br>CORRE-HURST (Mme L)<br>SAPIN-JALOUSTRE (H) |
| Biochimie médicale .... | BOURILLON (R)<br>CARTIER (P)<br>DREYFUS (J.Cl)<br>GONNARD (P)<br>KRUH (J)<br>JEROME (H) | Maladies infectieuses . | BASTIN (R)<br>DUPONT (V) |
| | | Médecine légale ..... | DEROBERT (L), pr.s.ch.<br>FOURNIER (E)<br>GUENIOT (M)<br>HADENGUE (A) |
| Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports ..... | PLAS (F) | Médecine du travail ... | ALBAHARY (C) |

| | MM. | | MM. |
|---|---|---|---|
| ro-chirurgie ..... | PERTUISET (B) | Pathologie exotique ... | SCHNEIDER (J) |
| | GRANJON (A) | | BENHAMOU (J.P.) |
| | HERVET (E) | | BERTHAUX (P) |
| | LE LORIER (E) | | BOIVIN (P) |
| | LEVY (J) | | CROSNIER (J) |
| | MORIN (P) | Pathologie expérimentale | HARTMANN (L) |
| tétrique ..... | MUSSET (R) | | LOEPER (J) |
| | ROBEY (M) | | MAURICE (J) |
| | SENEZE (J) | | NIKOL (Cl) |
| | SUREAU (C) | | RICHET (G) |
| | THOYER-ROZAT (J) | | AUSSANNAIRE (M) |
| | BREGEAT (P) | | BOUVIER (J) |
| talmologie ..... | DUBOIS (A) | | BOUVRAIN (Y) |
| | SARAUX (H) | | BRICAIRE (H) |
| | | | BRISSAUD (H) |
| | JUDET (R) | | BROCARD (H) |
| | MEARY (R) | | BUGE (A) |
| hopédie ..... | POSTEL (M) | | CATINAT (J) |
| | RAMADIER (J) | | CHRETIEN (J) |
| -Rhino-Laryngologie | DEBAIN (J) | | COBLENTZ (B) |
| | PIALOUX (P) | | CONTAMIN (F) |
| | | | COURY (C) |
| | GOLVAN (Y) | | ETIENNE (J.P.) |
| asitologie ..... | LAPIERRE (J) | Pathologie médicale ... | FREZAL (J) |
| | | | FRITEL (D) |
| | BARCAT (J) | | HENNEQUET (A) |
| | BINET (J.P.) | | HIMBERT (J) |
| | CAUCHOIX (J) | | HOUSSET (E) |
| | CERBONNET (G) | | LAROCHE (Cl) |
| | CHATELIN (C.L.) | | LESOBRE (R) |
| | DUBOST (Ch) | | MACREZ (C) |
| | DUBOST (Cl) | | MOREAU (L) |
| | FAUREL (J) | | NICK (J) |
| | FLABEAU (F) | | ROYER (P) |
| | GARBAY (M) | | TOURNEUR (R) |
| hologie chirurgicale | GARNIER (H) | | WOLFROM (R) |
| | (Cl.de)GAUDART-d'ALLAINES | | |
| | GERMAIN (A) | | JOSEPH (R) |
| | LATASTE (J) | | LAFOURCADE (J) |
| | LEVEQUE (B) | | LEPERCQ (G) |
| | LOYGUE (J) | | MANDE (R) |
| | MERCADIER (M) | Pédiatrie-Puériculture | MOZZICONACCI (P) |
| | NATALI (J) | | POLONOVSKI (C) |
| | PELLERIN (D) | | ROSSIER (A) |
| | PERROTIN (J) | | VIALATTE (J) |
| | ROBERT (H) | | |
| | THOMERET (G) | | |

| | MM. | | | MM. |
|---|---|---|---|---|
| rmacologie ..... | BOISSIER (J)<br>LECHAT (P) | : | Psychiatrie ..... | PICHOT (P) |
| | BARRES (G)<br>DEJOURS (P) | : | Psychiatrie infantile .. | DENIKER (P)<br>DUCHE (D)<br>FLAVIGNY (H)<br>LAPRESLE (J) |
| siologie ..... | DURAND (J)<br>GIRARD m.conf.<br>HUGELIN (A)<br>SCHERRER (J) | : | Rhumatologie ..... | DELBARRE (F) |
| | CHANTEUR (J)<br>GOUGEROT (L) m.conf.<br>pr.s.ch. | : | Stomatologie ..... | CERNEA (P)<br>CHAPUT (Mme A) m.c.agr.<br>GRELLET (M) |
| sique médicale ..... | GREMY (F) m.conf.<br>MILHAUD (G)<br>PELLERIN (P)<br>ROUCAYROL (J.Cl)<br>TUBIANA (M) m.conf. | : | Thérapeutique ..... | CHASSAGNE (P)<br>LAMOTTE (M)<br>MARCHE (J) |
| | | : | Urologie ..... | AUVERT (J)<br>MOULONGUET (A)<br>QUENU (L) |
| mo phtisiologie ... | KREIS (B)<br>MEYER (A)<br>RENAULT (P) | : | | |

## III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
## CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
## à titre permanent.

| | MM. | | | MM. |
|---|---|---|---|---|
| omie ..... | DEBEYRE (J) | : | Clinique ophtalmologique | DESVIGNES (P)<br>OFFRET (G) |
| ique chirurgicale . | ABOULKER (P)<br>AMELINE (A), pr.s.ch.<br>VERNE (J.M.) | : | Clinique oto-rhino-laryngologique ..... | MADURO (R) |
| ique médicale ..... | PERRAULT (M)<br>RAMBERT (P)<br>THIEFFRY (S) | : | Clinique pédiatrique et puériculture ..... | LAPLANE (R) |
| | | : | Clinique psychatrique . | BARUK (H) |
| ique obstétricale . | GRASSET (J)<br>MAYER (M) | : | Clinique urologique ... | KUSS (R) |

## IV. - PROFESSEURS DETACHES
## DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie ..... HAUDUROY (P) Pr.s.ch.
Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J) Pr.s.ch.

V. — [illegible] DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE (BOLTANSKI (E)
(LAUNAY (C)

| | |
|---|---|
| Secrétaire général de la Faculté ..... | M. LENA (J) |
| Secrétaire principal ..... | Mlle CHAINTREUIL (G) |
| Conservateur en Chef de la Bibliothèque)<br>Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine ..... ) | M. le Docteur HAHN (A) |
| Conservateur ..... | Mlle DUMAITRE (P) |
| Bibliothécaires ..... | (Mmes CONTET (J), FORGET (F),<br>(Mlles LAURENT (H), LE NOIR (G), QUIEVREUX (E) |

A la mémoire de mon père le Commandant KAPRY

A mon grand père

en témoignage de reconnaissance et d'affection

A celui qui fut pour moi le plus dévoué des maîtres

et reste toujours le plus fidèle des amis

A mes maîtres de l'hôpital du RAINCY

les Docteurs B. LASCAUX

et A. BENSAUDE

en témoignage de reconnaissance et de grande admiration

A M. le Professeur F. de GAUDART d'ALLAINES

qui m'a fait le grand honneur d'accepter

de présider ma thèse

# I N T R O D U C T I O N

L'originalité d'un nouveau médicament n'est souvent limitée qu'à la présentation, au mode d'administration, à l'association qu'il réalise. Mais, lorsque ce corps est vraiment nouveau dans sa structure, qu'il possède des propriétés pharmacologiques originales et que, d'autre part, son action s'exerce dans un domaine aussi variable, suivant les individus, que le système nerveux, alors le médecin traitant se réjouit de son apparition, parce qu'il sait que tel malade peu sensible ou même intolérant à telle drogue sera amélioré par un de ses dérivés plus ou moins lointains.

C'est à l'étude clinique d'un corps récemment synthétisé : la "Propiomazine", que nous nous sommes consacrés.

Quelques essais préalables nous ayant montré les propriétés hypnotiques et anti-histaminiques de la Propiomazine, nous avons entrepris le travail dont nous rapporterons les résultats, après avoir résumé les propriétés pharmacologiques du corps.

# [illegible]

La synthèse de la Propiomazine a été réalisée en 1957, au Centre de Recherches des Laboratoires CLIN BYLA, par SCHMITT et collaborateurs.

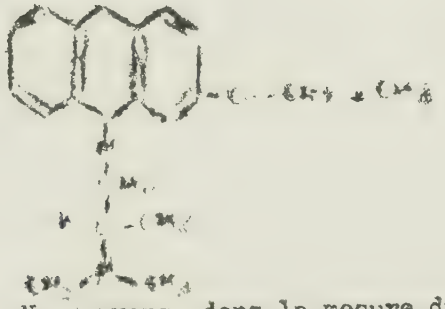
[illegible] à la suite de la synthèse de l'acepromazine (Plégicil), qui diffère de [illegible] par la substitution en place du CL, du radical propionyl, que SCHMITT eut l'idée, afin d'obtenir un produit plus actif que la [illegible]phamine, d'effectuer cette même greffe en 3 d'un radical Propionyl sur la [illegible] de la [illegible]phamine.

[illegible] expérimentations cliniques chez l'adulte réalisées à ce jour concernent [illegible] association Propiomazine-Calcium et n'ont pas encore été publiées (SCH[illegible]).

[illegible], GUILMANS d'une part, Mme PARIENTE d'autre part, ont expérimenté la [illegible] chez l'enfant et le nourrisson, respectivement en [illegible] et [illegible].

# PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DU I678 CB ( PROPIOMAZINE )

Dérivé de la Phénotiazine, la Propiomazine est un corps de synthèse dont la structure correspond à la formule suivante :



Nous avons, dans la mesure du possible, étudié les propriétés pharmacodynamiques de la Propiomazine comparativement à celles de la Prométhazine

## I. - TOXICITE

### A. - TOXICITE AIGUE.

Recherchée sur la souris par voie sous-cutanée. Les animaux sont maintenus à 27º C., les doses injectées s'étagent de 7,5mg à I g./kg.

Simultanément, sur un même lot de souris de même provenance, ont été recherchées les doses toxiques de Prométhazine ; les résultats obtenus ont été résumés dans le tableau ci-après.

| | Propiomazine | Promethazine |
|---|---|---|
| Dose maximale tolérée | I20 mg/ Kilo | I00 mg/ Kilo |
| D-L- 50 | 257 mg/ Kilo | 245 mg/ Kilo |
| D-L- I00 | I000 mg/ Kilo | 900 mg/ Kilo |

Dans les conditions de l'expérience, la toxicité aigüe de la Propiomazine est donc un peu inférieure à celle de la Prométhazine.

B. - TOXICITE CHRONIQUE

Etudiée chez le jeune rat mâle.

3 critères d'activité :

1º) la croissance pondérale

2º) les constances hématologiques

3º) le poids et la structure histologique des organes en fin d'expérience.

L'essai a duré 350 jours. La Propiomazine est incorporée aux aliments dans les proportions de :

- 0,5 g par Kilo pour le premier lot
- 2,5 g par Kilo pour un deuxième lot.

Ayant établi que le rat adulte consomme environ I00 g. d'aliment par jour, la dose ingérée de I678 CB était respectivement de

- 0,05 g par Kilo pour le premier lot
- 0,250 g par Kilo pour le second lot.

Il existait évidemment un troisième lot d'animaux témoins recevant uniquement l'aliment sans I678 CB.

Résultats

I) Les courbes de croissance montrent des courbes absolument parallèles pour le lot témoin et le lot recevant la dose faible ; par contre, la courbe du lot recevant les fortes doses s'infléchit nettement dès le départ, et le retard s'accentue jusqu'à la fin de l'essai.

2) Les examens hématologiques en cours d'expérience n'ont montré aucune anomalie, si ce n'est une légère diminution du taux des hématies et de l'hémoglobine dans le lot d'animaux recevant la dose faible, en rapport avec une infestation par la gale de ces animaux.

3) L'examen histologique des différents organes des animaux des divers lots, en fin d'expérience, n'a jamais montré d'aspect atypique notable.

## II. - ACTION SUR LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL

### A. - ACTION DEPRESSIVE PROPRE

- avec 7,5 mg par Kilo, on commence à obtenir une diminution de la motilité spontanee. Il faut 25 mg/Kilo de Promethazine pour obtenir le même résultat.
- avec 37,5 mg par Kilo, on obtient une disparition complète des réflexes d'équilibration. Le même résultat nécessite des doses de l'ordre de 50 à 100 mg/Kilo de Prométhazine.

En ce qui concerne le pouvoir hypnotique

Pour la Promethazine, il commence à se manifester à des doses de 250 mg par Kilo. La dose efficace 50 est de 300 mg/Kilo. Il s'agit là de doses déjà convulsivantes.

Pour la Propiomazine, à des doses de 150 mg/Kilo, se manifeste déjà un pouvoir hypnotique net, la dose efficace 50 est voisine de 200 mg/Kilo, la D.E. 100 est de l'ordre de 260 mg/Kilo.

En ce qui concerne l'action convulsivante

Cette propriété se manifeste pour la Propiomazine à partir de 260 mg/Kilo mais, même à 1 g/Kilo, elle n'atteint pas encore toutes les souris.

Avec la Promethazine, les convulsions apparaissent à partir de 200 mg/Kilo et atteignent la totalité des sujets pour des doses de 600 mg/Kilo.

### B. - RENFORCEMENT DE L'ACTION DES BARBITURIQUES.

- Hexobarbital

L'injection intra-péritonéale de 75 mg/Kilo d'Hexobarbital détermine, sur un lot de souris, un temps de sommeil de 30 minutes en moyenne.

Après injection de Propiomazine, ce temps de sommeil est augmenté de :

50 % pour 0,75 mg/Kilo

100 % pour 3,75 mg/Kilo

Avec la Prométhazine, dans les mêmes conditions, il faut atteindre 5 mg/ Kilo pour obtenir une augmentation de la durée du sommeil de l'ordre de 30 %.

- Pentobarbital

En employant la même technique, on obtient, pour des doses de 45 mg/ Kilo de Pentobarbital, 50 minutes de sommeil pour le témoin; après injection de Propiomazine, le temps de sommeil est augmenté

30 % pour 0,75 mg/ Kilo

40 % pour 3,75 mg/ Kilo.

Avec la Prométhazine, jusqu'à des doses de 5 mg/Kilo, il n'a pas été obtenu de prolongation du pouvoir hypnotique.

C. - PROLONGATION DE L'ANESTHESIE GENERALE A L'ETHER.

Dans les conditions expérimentales, la durée moyenne de la narcose par inhalation de vapeurs d'éther était de 2 minutes 80. Après injection de Propiomazine, la durée de la narcose est augmentée de

56 % pour 0,75 mg/ Kilo

96 % pour 3,75 mg/ Kilo.

Avec la Prométhazine, la durée de la narcose est augmentée de

19 % pour I mg/ Kilo

36 % pour 5 mg/ Kilo.

D. - ACTION ANTI-CONVULSIVANTE

Etudiée chez des souris ayant reçu, 30 minutes aurapavant, 20 mg/ Kilo de Propiomazine.

L'action est nette sur les convulsivants à action cervicale (Cafeine) ou à action bulbo-protuberantielle (picrotoxine). Elle se manifeste par une augmentation du temps de latence de l'ordre de 50 à 70 %.

Sur les convulsivants à action médullaire (Strychnine), la Propiomazine n'a aucune action nette.

Dans les conditions de l'expérience, la Prométhazine n'a aucune action, quel que soit le type de convulsivants employés.

E. - ACTION ANALGESIQUE

Recherchée par le test de LESPAGNOL et MERCIER pour la sensibilité thermique douloureuse, et par la méthode d'HAFFNER pour la sensibilité électrique: en aucun cas la Propiomazine ne s'est montrée douée d'activité analgésique.

## III. - ACTION SUR L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE ET LE SYSTEME NEURO-VEGETATIF

A. - ACTION SUR LA PRESSION ARTERIELLE

La Propiomazine est injectée par voie intraveineuse au chien Chloralosé à 3 mg/ Kilo ; il apparaît une hypotension peu importante et fugace ; il faut atteindre 10 mg/ Kilo pour obtenir une hypotension nette, la pression met alors une dizaine de minutes à revenir à la normale.

Avec la Prométhazine, pour des doses de I mg/ Kilo, on obtient une hypotension importante mais fugace ; pour IO mg/ Kilo, l'hypotension est immédiate, importante ; en quelques minutes, la pression remonte mais ne reprend pas sa valeur de départ, elle s'installe à 2 à 3 Cm de Hg en dessous de son niveau initial.

## B. - ACTION SUR LES EFFETS DE L'ADRENALINE ET LA NOR ADRENALINE

La dose seuil d'Adrénaline nécessaire pour obtenir une hypertension nette est de $IO^{-5}$ g/ Kilo.

L'action hypertensive est diminuée par la Propiomazine dès ses plus faibles doses : à une dose de 0,0I mg/ Kilo de I678 CB, l'action hypertensive est diminuée de 20 %.

Pour obtenir le même résultat sur les effets hypertenseurs de la nor-adrénaline, il faut des doses beaucoup plus fortes de I678 CB de l'ordre de I mg/ Kilo pour une même diminution de 20 % de la poussée hypertensive.

En aucun cas, même aux doses les plus élevées de Propiomazine, il n'a été obtenu une inversion des effets hypertenseurs de l'Adrénaline.

## C. - ACTION SUR LES EFFETS DE L'ACETYL CHOLINE

La Propiomazine diminue, et même, aux doses fortes, inhibe les effets de l'acetyl choline, aussi bien in vivo que in vitro. Ainsi, chez le chien chloralosé, l'effet hypotenseur de $2,IO^{-5}$ g/Kilo d'acetylcholine est diminué par 0,3 mg/ Kilo de Propiomazine et bloqué à partir de 3 mg/Kilo.

D. - ACTION SUR LES REFLEXES DE LA VIE VEGETATIVE

Les effets sur le coeur de l'excitation du bout périphérique du X sont diminués à partir de 1 mg/ Kilo de I678 CB, l'hypertension résultant de l'excitation du bout central du X est atténuée à partir de 0,3 mg/ Kilo de I678 CB.

## IV. - ACTION ANTI-HISTAMINIQUE

Cette action a été testée :

### A. - CHEZ LE CHIEN CHLORALOSE

L'hypotension provoquée par l'injection de $2.10^{-5}$ g/Kg d'Histamine est

- atténuée pour 0,0I mg/Kilo de I678 CB et de Prométhazine
- bloquée entre 0,2 et 0,3 mg/Kilo de I678 CB
  entre 0,I et 0,2 mg/Kilo de Prométhazine.

### B. - CHEZ LE COBAYE

#### I) le bronchospasme expérimental

Des cobayes sont soumis à des aérosols d'Histamine. On injecte à des doses variables de la Propiomazine et de la Prométhazine par voie intra péritonéale ; si les injections ont été faites 30 minutes avant les aérosols, on voit que 0,75 mg/Kilo de I678 CB ne protègent que 40 % des animaux ; il faut atteindre 2 mg/Kilo pour que I00 % des animaux soient protégés;au contraire, avec 0,75 mg de Prométhazine, I00 % des animaux sont protégés.

2) Activité antitoxique

2) Activité antitoxique

Après avoir injecté 20 mg/Kilo de Propiomazine par voie intra péritonéale, les cobayes ainsi préparés peuvent supporter 240 mg/Kilo d'histamine ; après la même dose de 20 mg/Kilo de Prométhazine, la protection s'étend jusqu'à 360 mg/Kilo d'histamine.

3) Activité in vitro

Sur l'iléon de cobaye, on obtient avec des concentrations de $5\text{-}10^{-8}$

- avec la Prométhazine, une diminution de 90 %
- avec la Propiomazine, une diminution de 50 %

de la [illegible] provoquée par $2\text{-}10^{-7}$ d'histamine.

## V. - ACTION SUR LA PERMEABILITE CAPILLAIRE

On provoque un oedème expérimental chez le rat par injection intra péritonéale de Dextran (300 mg en solution à 6 %). 30 minutes avant, on injecte par voie sous-cutanée, de la Propiomazine à certains animaux, de la Prométhazine aux autres.

La prévention totale de l'oedème franc est obtenue pour des doses de 7,5 mg/Kilo de I678 CB et de 20 mg/Kilo de Prométhazine.

Tous les symptomes ont disparu pour des doses de 37,5 mg/Kilo de I678 CB et de 50 mg/Kilo de Prométhazine.

En résumé de cette étude Pharmacodynamique, nous pouvons dire que la Propiomazine, dérivé de la Phénothiazine, a une toxicité aigüe et chronique plus faible que celle de la Prométhazine.

Les propriétés hypnotiques sont beaucoup plus marquées, elle a peu d'action hypotensive.

Les propriétés anti-histaminiques sont beaucoup moins marquées que celles de la Prométhazine, nous verrons d'ailleurs que notre étude clinique est, dans une certaine mesure, en désaccord sur ce point avec l'étude pharmacologique.

# ETUDE CLINIQUE DE LA PROPIOMAZINE

Pendant deux mois, à l'hopital du Raincy, nous avons étudié les effets cliniques de la Propiomazine, d'une part chez des malades du service de chirurgie et de médecine générale, d'autre part chez des malades venus aux consultations externes de médecine, chirurgie et diverses spécialités et, enfin, chez des malades d'une maison de retraite placés sous la surveillance médicale du Médecin chef de l'hopital.

Dans la mesure du possible, la Propiomazine a été employée seule mais, dans certains cas, nous avons été amenés à l'associer à d'autres médicaments, ce qui nous a permis souvent de constater son rôle potentialisateur.

Nous avons prescrit la Propiomazine :

- Thérapeutique - hypnotique, dans 21 cas
- Pré-médication anesthésique, dans 18 cas
- Pré-médication transfusionnelle, dans 9 cas
- Traitement des manifestations cutanées allergiques, 10 cas dont :
  - 7 cas pour des intolérances médicamenteuses,
  - 3 cas pour des intolérances alimentaires.
- Thérapeutique neuroplégique, 11 cas dont :
  - 7 fois comme tranquillisant
  - 3 fois comme antispasmodique
  - 1 fois dans un psoriasis.

## I - THERAPEUTIQUE HYPNOTIQUE

Nous avons été amenés à traiter deux types d'insomnies bien différentes.

- des insomnies isolées. Chez ces malades l'examen somatique étant absolument négatif.
- des insomnies symptomatiques, beaucoup plus fréquentes. Chez ces sujets, l'insomnie apparaissait liée à une cause pathologique.

### A. - INSOMNIES ISOLEES

Chez certains malades, cette insomnie était d'apparition récente; chez d'autres, au contraire, il s'agissait d'une insomnie datant de plusieurs années.

#### I) Insomnie d'apparition récente : 3 cas.

Mme T..... 40 ans

Insomnie apparue brutalement il y a I5 jours
Insomnie totale
L'examen clinique est complètement négatif
Traitement par la Propiomazine : I comprimé une heure avant le coucher, la malade s'endort assez facilement, mais se réveille trois heures après ; on double alors la dose : 50 mg de Propiomazine ne donnent toujours que trois heures de sommeil nocturne, mais on note, en outre, un ralentissement idéo moteur net dans la journée.
On s'aperçoit alors que la malade prend, en dehors de nos prescriptions, 3 fois par jour, 500 mg de vitamine C.

On supprime toute prise de vitamine C, mais cela ne suffit pas pour faire retrouver le sommeil.
On reprend un traitement par le I678 CB : 25 mg le soir au coucher : nuit normale 8 heures de sommeil. Au bout de huit jours, on peut supprimer le I678 CB : la malade continue à bénéficier d'un sommeil normal.
Chez cette malade, il semble bien que la vitamine C ait eu une action antagoniste nette de la Propiomazine.

Mr B..... 53 ans, industriel

Insomnie apparue il y a quelques semaines, à la suite d'une période de surmenage. A la première consultation, nous avons uniquement donné quelques conseils d'hygiène du sommeil : établissement d'un cycle harmonieux des activités, suppression du tabac et du café, mais le malade revient quelques jours plus tard nous consulter pour persistance de l'insomnie.
Aux prescriptions hygiéno-diététiques, nous ajoutons alors la prise de deux comprimés de Propiomazine le soir, une heure avant de se coucher ; les résultats sont excellents : 8 heures de sommeil calme, réveil facile, aucun ralentissement idéo-moteur dans la journée.
Après dix jours de traitement, la supression de la Propiomazine n'a aucune action sur le sommeil, le malade continu à dormir 8 heures par nuit.

Mme J..... 24 ans

L'insomnie dure depuis plusieurs semaines, son apparition semble avoir été déterminée par le décès d'un enfant.
La malade prend deux comprimés à 0,I0 g de butobarbital le soir avant de se coucher, elle s'endort assez facilement mais se réveille 2 ou 3 heures après et, à ce moment, reprend un comprimé de butobarbital. Certaines nuits, la malade atteint ainsi des doses de 0,50 g de butobarbital.

Nous associons dès le début : Butobarbital 0,10 g et Propiomazine 25 mg, nous obtenons immédiatement 7 heures de sommeil d'une seule traite par nuit.
Dans la journée, nous tentons chez cette malade une psychothérapie prudente ; après un délai de quinze jours, nous pouvons supprimer toute thérapeutique.

2) Insomnies de longue durée : 5 cas.

Il s'agit de malades ayant perdu le sommeil depuis un an et plus.

Mr D ..... 60 ans

Dort trois heures par nuit au maximum depuis dix ans.
A été traité par de nombreux barbituriques qui n'ont jamais amélioré son insomnie de façon notable.
Soumis à un traitement par 50 mg de Propiomazine tous les soirs, traitement pour 10 jours.
L'échec est complet, non seulement le malade n'a pas retrouvé le sommeil, mais encore la Propiomazine semblait déclencher chez lui une période d'excitation apparaissant une heure après la prise et durant deux ou trois heures.

Mr B ..... 82 ans

Insomnique depuis vingt ans, prenait régulièrement tous les soirs un comprimé de Prométhazine, ce qui lui permettait de dormir 5 à 6 heures par nuit ; depuis quelques semaines, la Prométhazine ne semble plus, chez lui, faire aucun effet.
Prescription de Propiomazine : 2 comprimés une heure avant le coucher, sommeil normal d'une durée de huit heures mais réveil difficile.
On passe alors à un comprimé de Propiomazine ; le malade bénéficie encore d'un sommeil de 7 heures environ avec un réveil facile.
Ce malade de 82 ans reçoit ce traitement depuis 2 mois maintenant, à aucun moment il n'a présenté de phénomènes d'intolérance, en particulier sa T.A. à 17/12 s'est toujours maintenue à ces chiffres.

Mr G ..... 40 ans

Insomnies depuis la fin de la guerre 1939-1945.
Chez ce malade, on donne jusqu'à 3 comprimés de Propiomazine sans obtenir un sommeil réparateur ; par contre, à ces doses, on note un ralentissement idéo-moteur

notable.

Les essais de potentialisation de différents barbituriques sont également extrêmement décevants.

Mme R..... 50 ans et Mr D..... 46 ans

Ces deux malades présentant une insomnie post-dormitionnelle depuis de nombreuses années.

Tous deux malades particulièrement nerveux, habitués à la prise de toutes sortes de tranquillisants et neuroleptiques.

On arrête chez eux les autres médications et on leur prescrit uniquement 1 comprimé de 1678 CB le soir au coucher.

Les résultats obtenus sont excellents ; dans les deux cas, on a obtenu un sommeil de 7 à 8 heures par nuit.

B. - INSOMNIES SYMPTOMATIQUES : 17 cas

Il s'agit ici de malades hospitalisés pour une affection médicale ou chirurgicale et dont l'insomnie était expliquée par cette affection.

Un de ces malades a été traité par la Propiomazine seule à raison de deux comprimés, puis d'un seul comprimé, le soir, une heure avant le coucher.

Il s'agit de :

- Melle L..... 82 ans, fracture de l'humérus.
- Mme D ..... 51 ans, embolie pulmonaire.
- Mr M ..... 60 ans, traumatisme
- Mme T.S.L... 60 ans, traumatisme thoracique.
- Mr D ..... 70 ans, insuffisance ventriculaire gauche.
- Mr G ..... 17 ans, rhumatisme articulaire aigu.
- Melle R..... 17 ans, ascite essentielle.

- Mr C ..... 75 ans, emphysème et asthme intriqués avec crise de dyspnée nocturne
- Mme U..... 35 ans, pyélonéphrite.

Chez ces dix malades, les résultats ont été excellents. La cure de Propiomazine a duré de 10 jours à 1 mois et le sevrage a toujours été très facile.

Pour montrer la parfaite tolérance du produit, nous reprendrons l'observation de :

Melle L..... 82 ans

Fracture complexe de l'humérus gauche du 23 février 1962, réduite le jour même et dont la contention est assurée par un appareil de POULIQUEN.
Dans les jours qui suivent, l'insomnie nocturne est totale.
On entreprend alors un traitement par la Propiomazine : deux comprimés le soir avant le coucher pendant dix jours.
On obtient alors un sommeil profond et calme pendant 8 heures.
On réduit alors la dose à un comprimé chaque soir ; le traitement a été pourvuivi pendant un mois, si bien que cette malade de 82 ans dont l'état général était moyen, a reçu 1 g de 1678 CB sans présenter, à aucun moment, des phénomènes d'intolérance quelconque ; en fin de traitement, le rythme cardiaque et la T.A. étaient inchangés, pouls à 80 et T.A. à 18/10.

Pour Mr C..... 40 ans

Appendicite aigue

et Mme K..... 70 ans

Hémiplégie avec gros escharres,

deux autres de nos malades, nous avons été amenés à induire le sommeil par la mise en place d'un suppositoire à 60 mg de Nembutal.
Nous avons alors obtenu avec la prise d'un comprimé de Propiomazine, un sommeil de 7 à 8 heures ; le Nembutal seul ne leur permettait de dormir que 3 à 4 heures maximum.

enfin, chez Mr T..... 55 ans

Etat pré-cirrhotique, éthylisme chronique important, la Propiomazine a déclenché un état d'excitation caractérisé qui nous a amenés à suspendre le traitement.

Nous schématisons l'ensemble de nos résultats en ce qui concerne les propriétés hypnotiques de la Propiomazine dans le tableau ci-dessous ;

| | Résultats | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Bons | Moyens | Nuls | Total |
| Insomnies isolées : | | | | |
| récentes | 2 | 1 | 0 | 3 cas |
| de longues durées | 2 | 1 | 2 | 5 cas |
| Insomnies symptomatiques | 10 | 2 | 1 | 13 cas |

Nous avons jugé nos résultats bons, lorsque nous obtenions une durée de sommeil de 7 à 8 heures; moyens, lorsque le sommeil était de 5 heures au moins. En général, le sommeil apparaissait 1 heure 1/2 à 2 heures après la prise du médicament.

## II. - PRE-MEDICATION ANESTHESIQUE

Malgré les données des recherches pharmacologiques, nous n'avions pas expérimenté systématiquement la Propiomazine dans la pré-médication anesthésique, ne disposant pas de la forme injectable du produit.

C'est un peu par hazard, au sujet de l'observation de Mme A..... 57 ans, cancer du rectum, qui, dans les 24 heures précédent l'intervention, avait fait une intolérance aux sulfamides, traitée par la Propiomazine, que nous nous sommes rendus compte du rôle potentialisateur de la Propiomazine sur la narcose à l'éther : l'anesthésie qui avait duré trois heures a été parfaite avec un taux d'éther moyen assez sensiblement inférieur aux taux habituels.

Pendant 21 jours, nous avons alors systématiquement donné, deux heures avant l'intervention, aux malades du service chirurgie-hommes qui allaient être opérés : 50 mg de Propiomazine en plus d'un Dolosal I.M.

Les malades de chirurgie-femmes recevaient uniquement le Dolosal I.M. ; en général, l'anesthésie obtenue chez les hommes a été plus totale et plus complète ; pourtant, il est remarquable qu'en temps ordinaire, lorsque tous les malades sont pré-médiqués de la même façon, l'anesthésie est en général plus facile chez les femmes que chez les hommes.

N'ayant aucune connaissance anesthésiologique particulière, nous ne pouvons malheureusement préciser ces données subjectives, mais nous sommes persuadés qu'une forme injectable de la Propiomazine pourrait prendre une grande place dans la pré-médication anesthésique.

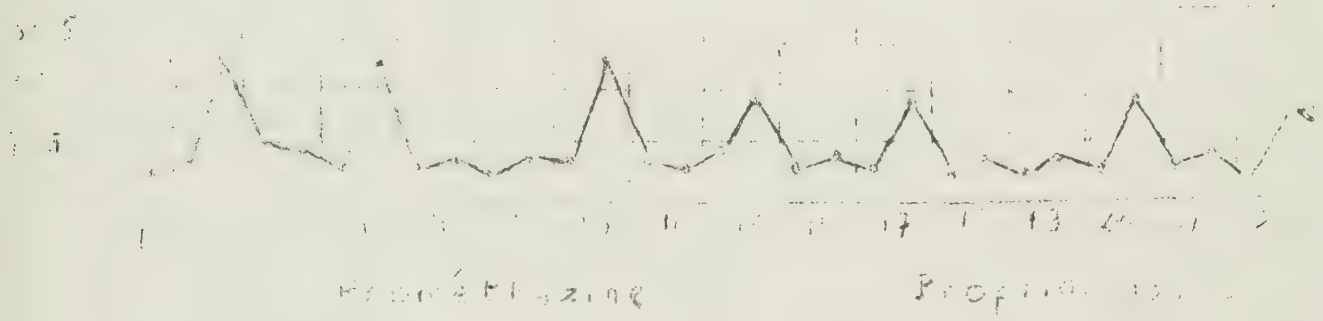
## III. - THERAPEUTIQUE ANTIHISTAMINIQUE

### A. - PRE MEDICATION TRANSFUSIONNELLE : 9 cas

Avant chaque transfusion sanguine, nous faisons prendre à nos malades un comprimé de Prométhazine ; dans ces conditions, la seule manifestation clinique est un clocher thermique aux environs de 38° le soir.

Nous reprendrons ici en détail l'observation de Mme C..... 63 ans : gros néoplasme de la petite courbure envahissant tout l'estomac, avec foie marronné et carcinose péritonéale ; cette malade reçoit 250 cm3 de sang tous les deux jours; la transfusion détermine chez elle, malgré la prise de Prométhazine, un clocher thermique à 38 ° 5. Nous décidons alors de remplacer la prise de Prométhazine par celle d'un comprimé de Propiomazine.

Nous reproduisons ci-dessous la courbe de température de Mme C... entre le 7 et le 23 mars 1962 :



Le clocher thermique sous Propiomazine est donc inférieur de 3 à 4/10 de degré à celui obtenu précédemment sous Prométhazine.

Nous avons alors, systématiquement, remplacé la Prométhazine par le Propiomazine chez nos malades transfusés ; nous avons eu en tout 9 malades dans le service à bénéficier de transfusions dans la période du 15 mars au 1er mai 1962.

Pour 8 d'entre eux, les résultats obtenus ont été excellents ; nous les avons comparés aux résultats obtenus l'an dernier, à la même époque, dans nos mêmes services ; les malades, presque tous chirurgicaux, comme ceux de notre observation, étaient en gros comparables aux nôtres ; pour nos huit observations sous Propiomazine, le clocher thermique était en moyenne de 37 ° 79 ; pour 10 malades correspondants à la même époque l'an dernier, la moyenne était de 38 ° 08, par conséquent il existe un écart de plus de 2/10 de degré.

Malheureusement, notre 7ème observation par ordre chronologique s'est soldée par un échec complet ; il s'agit de Mme P..... 39 ans : Hystérectomie totale pour col extrêmement suspect, reçoit le lendemain de l'intervention 250 cm3

de sang après la prise d'un comprimé de Propiomazine ; elle fait alors, dans les deux heures qui suivent la fin de la transfusion, une réaction extrêmement violente avec chute tensionnelle, frissons, erythème généralisé. Ceci nous amène à faire chez cette malade deux injections de 5 cg de Prométhazine à deux heures d'intervalle ; les symptomes ont complètement disparu en 6 heures. Nous nous sommes assurés qu'il ne s'agissait pas d'une intolérance à la Propiomazine en faisant prendre 1/4, 1/2 puis un comprimé du médicament à la malade dans les trois jours suivants.

B. - TRAITEMENT DES MANIFESTATIONS CUTANEES ALLERGIQUES

1) Intolérances médicamenteuses : 7 cas.

Mr D..... 67 ans

7 jours après la cure d'une grosse hernie, le malade accuse un point de coté droit, brutal et assez violent ; pas de chute tensionnelle, on retrouve d'autre part un certain empâtement du mollet ; on institue donc chez le malade un traitement anticoagulant : Héparine 4 fois 2 cm3 en 24 heures. Tromexane 2 comprimés. Le lendemain le malade présente une erythrodermie sèche généralisée, très prurigineuse avec, en quelques heures, l'apparition d'une desquamation furfuracée, tout ceci réalisant le classique aspect de "l'homme rouge de Hallopeau".

Nous avons donné 2 comprimés à 25 mg de Propiomazine d'emblée puis, 2 fois, 1/2 comprimé dans la journée ; le prurit a disparu au bout de 6 heures.

Les jours suivants, nous avons continué la Propiomazine, 50 mg par jour, répartie en 3 prises d'1/2, 1/2 et 1 comprimé le soir au coucher ; nous y avons adjoint un traitement local par badigeonnage avec une solution d'osine.

En quatre jours, l'érythrodermie a complètement disparu sans laisser aucune pigmentation.

Pendant toute la durée du traitement la malade a reçu 1 comprimé de tromexane par jour, pour maintenir son taux de Prothrombine aux environs de 20 %.

Nous jugeons ce résultat moyen car, dans les premières heures, il a fallu employer des doses franchement hypnotiques pour obtenir la sédation du prurit.

Soeur M...., 25 ans, infirmière du service.

La malade présente un soir, brutalement, après son repas, un oedème très important de la paupière et de la lèvre supérieure, avec protusion du globe oculaire, une éruption urticarienne sur les membres inférieurs, l'abdomen et les flancs, dont les éléments peu nombreux et de la taille d'un petit pois, sont rigoureusement symétriques. Cette éruption est extrêmement prurigineuse.

Notre malade prend un comprimé de Propiomazine et, en trois heures, le prurit et les manifestations cutanées ont complètement disparu.

Dix jours après, reprise des mêmes phénomènes allergiques. Ici encore, la sédation est obtenue très rapidement avec 25 mg de Propiomazine.

On institue alors, pendant une quinzaine de jours, un traitement de fond par le Propiomazine à la dose de 1/4 de comprimé, soir et matin. Pendant toute cette période, on ne note aucune manifestation allergique.

D'autre part, en consultant le cahier de soins de soeur M...., on s'aperçoit que les deux accidents sont survenus le jour où elle faisait de l'A.C.T.H. à des malades du service. Pendant la période [illegible] du traitement de fond, soeur M.... avait fait une injection d'A.C.T.H. et n'avait ressenti aucun malaise. Pour s'assurer de la sensibilisation à l'A.C.T.H., on fait une cuti réaction à l'A.C.T.H. diluée au 1/25 dans du sérum physiologique : en 48 heures, la réaction est franchement positive (la prise de Propiomazine avait été suspendue depuis 3 ou 4 jours).

Chez cette malade, la Propiomazine s'est avérée être un excellent anti-histaminique puisque, non seulement elle stoppait en quelques heures des manifestations allergiques intenses, mais encore elle empêchait l'apparition de ces manifestations pour des doses d'entretien très faibles.

Fracture ouverte du fémur enclouée. Fait une ostéomyélite avec [illegible]
38 ° 5, 39 et fistulation à la peau.

Le malade est traité par la Flabelline I.V. mais, dès le lendemain, présente :

- une réaction urticarienne généralisée
- des trainées lymphangitiques qui suivent le trajet des veines, aux bras où a été posée la perfusion.

On prescrit chez le malade Propiomazine 1/2 comprimé le matin et 1 comprimé le soir et on reprend le traitement par la Flabelline, qui est alors parfaitement supportée.

Il y a environ un mois et demi que le malade est traité de cette façon et il n'a jamais présenté depuis aucun phénomène d'intolérance.

Melle M..... 61 ans

Fracture du fémur enclouée.

Dans les heures qui suivent l'opération, la malade fait un oedème du visage extrêmement important, érythémateux et prurigineux, pas d'oedème de la glotte.

On donne 50 mg de Propiomazine ; après un délai de trois heures, le prurit est toujours intense, on injecte alors 5 cg de Prométhazine, mais il faut 3 jours de traitement à raison de 1 injection I.M. et de la prise par os de 50 mg de Prométhazine par jour pour obtenir la sédation des phénomènes allergiques.

Mr C..... 72 ans

Phlegmon de l'aisselle.

Traité par le Rubidzol : 20 mg par jour, fait, au 9ème jour après le début du traitement, un érythème scarlatiniforme peu prurigineux.

Propiomazine un comprimé à 25 mg le matin, 2 comprimé le soir, en huit heures l'érythème a pratiquement disparu.

Melle A..... 59 ans

Petit néo du rectum.
Subit un traitement désinfectant dans les trois jours précédant l'opération par le Ganidan 6 g par 24 heures.
La veille de l'opération, réaction urticarienne très prurigineuse; les éléments sont petits, bien limités, nombreux, intéressant surtout les avant-bras et le dos des mains.
1/2 comprimé de Propiomazine dans la journée, 1 comprimé le soir. Le lendemain, les manifestations urticariennes ont complètement disparu.

Mme J..... 85 ans

Oedème de la face, rouge, chaud, douloureux, apparu à la suite d'une injection de penicilline-streptomycine.
Propiomazine 1/2 comprimé ; en trois heures, disparition de l'oedème.

2) Manifestations urticariennes d'origines alimentaires : 3 cas

Deux de nos cas étaient des manifestations accidentelles, l'une après ingestion de moules, l'autre après consommation d'une omelette faite avec des oeufs d'une fraicheur douteuse.

Dans les deux cas, les éléments urticariens étaient assez nombreux, disséminés sur tout le corps. Ils ont disparu en quelques heures après la prise de 25 mg de Propiomazine.

Notre 3ème observation, Mme G..... 65 ans, présente, depuis très longtemps, une réaction urticarienne à chaque fois qu'elle ingère du poisson.

Ceci étant très gênant pour cette femme vivant dans une communauté de vieillards et appelée de ce fait à faire au moins un repas de poisson par semaine; nous lui avons conseillé ce jour-là la prise d'un demi comprimé de Propiomazine avant

le repas ; Mme G..... n'a jamais plus refait de manifestations urticariennes dans ces conditions.

Nous résumons, ci-dessous, nos résultats concernant le pouvoir anti-histaminique de la Propiomazine.

| | RESULTATS | | |
|---|---|---|---|
| | BONS | MOYENS | NULS |
| Prémédication transfusionnelle | 8 | 0 | 1 |
| Intolérances médicamenteuses | 5 | 1 | 1 |
| Intolérances alimentaires | 3 | 0 | 0 |
| Total : 19 ans | 16 | 1 | 2 |

## IV. - THERAPEUTIQUE NEUROPLEGIQUE

Sur les propriétés tranquillisantes : 7 observations auxquelles nous ajouterons une observation sur un psoriasis. Nous rapporterons également dans ce chapitre 3 observations concernant les propriétés anti-spasmodiques de la Propiomazine.

Melle L..... 19 ans

Secrétaire sténo-dactylographe, présente un tremblement des mains incoercible dès que son patron lui dicte le courrier : Propiomazine 1/4 de comprimé 4 fois par jour, en dix jours la guérison est complète.

Mme A ..... 62 ans

D'origine arménienne; vient de perdre son fils.
Présente des alternatives de périodes d'agitation extrêmement importante et de périodes de dépression avec crises de larmes.
Propiomazine 1/2 comprimé matin et midi, 1 comprimé le soir ; en trois jours on obtient une très grosse amélioration.

Le jeune Bernard H..... 11 ans

Fracture du tibia datant de 2 mois, parfaitement consolidée ;
Tous les mouvements passifs et actifs du membre inférieur sont normaux sur le petit malade allongé.
La station debout est normale mais le jeune Bernard se fige dans une sorte de garde à vous et se refuse catégoriquement à marcher malgré toute la patience mise en oeuvre par médecins, masseurs et infirmières.
Après deux jours de traitement par la Propiomazine à raison d'un comprimé par jour, réparti en deux prises de 1/4 de comprimé dans la journée et d'une prise de 1/2 comprimé dans la soirée, on parvient à lui faire faire ses premiers pas; la récupération est alors rapide et totale.

Mr C ..... 76 ans

Tentative de suicide.
La Propiomazine se montre dénuée chez lui de toute action sédative ; au contraire, elle déclenche un état d'excitation assez marqué, même pour une dose faible (un demi comprimé) avec accélération cardiaque franche ; la T.A. est inchangée.

Mme F ..... 75 ans

Anorexie mentale ; la malade se refuse à prendre toute nourriture et veut se laisser mourir.
Le traitement par la Propiomazine n'amène aucune amélioration.

Mme D ..... 53 ans

Adressée d'urgence dans le service pour suspicion d'infarctus du myocarde : syndrome douloureux thoracique à type de constriction avec irradiations scapulaires gauches ; pouls à 100 T.A. 15/7 ; auscultation cardiaque : bruits bien frappés. L'électro cardiogramme pratiqué d'urgence est normal si ce n'est une tachycardie sinusale à 100.
On donne d'emblée 2 comprimés de Propiomazine ; le lendemain matin, le pouls est à 80 ; on fait un E.C.G. de contrôle : rythme sinusal à 80, E.C.G. normal.
On maintient un traitement d'entretien : 2 fois par jour, 1/2 comprimé de Propiomazine, la malade sort au bout de trois jours sans aucune manifestation clinique.
Nous avons eu l'occasion de faire à cette malade 2 E.C.G. de contrôle à 15 jours d'intervalle qui étaient strictement normaux.

Mme L..... 40 ans

Présente depuis plusieurs années un syndrome douloureux épigastrique post prandial isolé, ayant entrainé à la longue un certain degré d'anorexie.
Les examens radiologiques sont absolument normaux.
L'étude des fonctions digestives n'a jamais permis de déceler aucune anomalie.
Dans les années qui précèdent, la malade a reçu de nombreux neuroplégiques et tranquillisants sans amélioration sensible.
A la psychothérapie, nous adjoignons chez elle une prescription de Propiomazine : 1/2 comprimé le matin, le midi et le soir avant les repas.
Nous avons vu régulièrement cette malade toutes les semaines pendant un mois et avons noté une amélioration sensible qui s'est même traduite par une prise de poids de 2 kgs.

Mr [illegible]

Psoriasis eczématisé prurigineux de la jambe droite apparu il y a une dizaine d'années, rebelle à tous les traitements.
2 plaques bien limitées, l'une de la face antéro externe de la jambe de 12 cm x 8 cm, l'autre sur la face antéro interne de 14 cm x 7 cm.
Chez ce sujet, grand neuropathique, on prescrit Prométhazine 1/2 comprimé matin, midi et soir ; le traitement est continué pendant trois semaines ; on a alors obtenu une très grande amélioration des lésions, le prurit et l'eczéma ont disparu ; il persiste deux plaques de 5 cm x 7 cm environ.
A la médication générale par la Prométhazine on adjoint alors un traitement local : application d'une pommade à la chrysarobine à 5 % : après cinq jours consécutifs de traitement, les lésions ont pratiquement disparu, sans qu'il soit apparu d'érythème, comme il est généralement de règle avec le Chrysarobine.

Mme B [illegible]

Cholecystectomie pour cholécystite aigue.
Présente dans les suites opératoires : céphalées importantes avec un certain degré de photophobie ; nausées et vomissements suivant immédiatement la prise de tout aliment.
Propiomazine : 1/2 comprimé une heure avant chacun des repas.
Dès la première prise, on obtient une notre amélioration.
Après trois jours de traitement, tous les symptomes ont disparu.

Mr H ..... 27 ans

Nord africain, présente des douleurs épigastriques avec nausées et vomissements alimentaires et mucobiliaires sans horaire fixe.
Le bilan radiologique est absolument négatif.
La prescription de Belladénal 1/2 comprimé matin, midi et soir, permet d'obtenir une légère sédation des douleurs mais les vomissements persistent.

Au Belladénal on ajoute alors la Propiomazine à raison de 1/2 comprimé matin, midi et soir : les vomissements disparaissent complètement en deux jours.

Mme N ..... 42 ans

Syndrome épigastrique douloureux datant de plusieurs années évoluant par poussées avec nausées et vomissements.

L'examen radiologique met en évidence un certain degré de sténose du pylore, le diagnostic d'ulcère calleux sténosant est porté par le radiologue. La laparotomie exploratrice ne permet de mettre en évidence aucune lésion organique sur l'estomac et le duodénum.

On prescrit alors à la malade Propiomazine 1/2 comprimé 3 fois par jour ; on n'obtient pratiquement aucun résultat.

Pourtant, chez cette malade, la prescription ultérieure d'un antispasmodique "Le Prental" 100 mg, 3 comprimés par jour, a amené une très grosse amélioration en quelques jours.

Nous résumons nos résultats quant à l'action neuroplégique de la Propiomazine dans le tableau ci-après :

R E S U L T A T S

| | Bons | Moyens | Nuls |
|---|---|---|---|
| Tranquillisant | 4 | 2 | 1 |
| Antispasmodique | 1 | 1 | 1 |
| Psoriasis | 1 | | |
| Total : 11 cas | 6 | 3 | 2 |

# C O N C L U S I O N S

Grâce à la confiance dont nos Maîtres ont bien voulu nous honorer (qu'ils en soient ici profondément remerciés), nous avons pu réaliser en deux mois 69 observations sur la Propiomazine à l'hôpital du RAINCY.

Nous ne tirerons aucune conclusion définitive des 18 observations intéressant la pré-médication anesthésique. Comme nous l'avons écrit plus haut, les résultats nous ont semblé excellents mais nos connaissances anesthésiologiques sont par trop sommaires pour que nous nous permettions d'émettre un avis définitif.

En ce qui concerne l'ensemble des 51 observations restantes, on a obtenu (sans préjuger de l'effet recherché) :

- 36 bons résultats
- 8 résultats moyens
- 4 résultats nuls
- 3 phénomènes d'intolérance

ce que nous pouvons exprimer d'une façon statistique dans le tableau ci-après :

| | |
|---|---|
| Bons résultats | 70 % |
| Résultats moyens | 16 % |
| Résultats nuls | 8 % |
| Intolérances | 6 % |

Si maintenant nous exprimons nos résultats en fonction de l'effet recherché, les efficacités des traitements s'établissant comme suit :

| | |
|---|---|
| médications antihistaminiques | 80 % de bons résultats |
| médications hypnotiques | 66 % . . . . . |
| médications neuroplégiques | 55 % . . . . . |

La posologie a été extrêmement variable suivant l'effet recherché et suivant les individus : les doses les plus fortes d'emblée ont été prescrites pour obtenir un effet hypnotique, les doses les plus faibles ont été instituées lorsqu'on recherchait uniquement une activité tranquillisante.

Nous avons noté, comme nous le signalions plus haut, 3 cas (soit 6 %) d'intolérances médicamenteuses. Pour deux de ces malades il s'agit d'un état d'excitation isolé ayant duré deux ou trois heures ; le troisième malade présentait, outre cet état d'excitation, une tachycardie à 110 (alors que son rythme cardiaque normal était aux environs de 80). Ici encore, tout est rentré dans l'ordre en trois ou quatre heures.

A aucun moment, nous n'avons noté d'hypotension même passagère, ni de manifestation cutanée quelconque.

Au terme de cette étude, la Propiomazine nous apparaît donc comme un médicament d'une tolérance quasi parfaite. Comme le laissait supposer l'étude pharmacodynamique, elle est douée d'une activité hypnotique importante durant en général 7 à 8 heures et ménageant des réveils faciles.

Son activité tranquillisante obtenue avec des doses faibles et répétées dans la journée est également certaine.

Quant à son action anti-histaminique, elle nous est apparue beaucoup plus intense que ne le laissait supposer les résultats pharmacodynamiques ;

lors de notre expérimentation clinique, la Propiomazine s'est avérée avoir des propriétés anti-histaminiques absolument comparables à celles de la Prométhazine.

Cette association de propriétés hypnotiques et anti-histaminique devrait, dans les années qui viennent, faire de la Propiomazine l'anti-histaminique nocturne par excellence.

Vu, le Président de thèse

Professeur F. de GAUDART d'ALLAINES

Vu, le Doyen de la Faculté

Léon BINET

Vu et permis d'imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

# BIBLIOGRAPHIE


1) - BRUNAUD, SEGAL, NAVARRO et AUROUSSEAU.

Recherches sur les propriétés pharmacodynamiques comparées de la Propiomazine et de la Prométhazine.

Arch. Int. Pharmacodyn., 1959, 119. 307.

2) - DELREE. Ch.

Le mode d'action des Phénothiazines.

(Entretiens cliniques du Centre Médical Beauregard. Vol. IX. 1960).

3) - LESPAGNOL A.

Actions psychotropes comparées des dérivés des Phénothazines.

(Bulletin d'Académie Royale de Médecine, Belgique. Tome XXIV n° 3).

4) - PARIENTE J. (Mme).

Médications sédatives chez l'enfant et le nourrisson : le sirop de Propiomazine.

5) - SCHMITT et Collaborateurs.

Sur une nouvelle classe de composés neuroplégiques dérivés de la Phénothiazine.

6) - SCHWARTZ, GERMEY, GHYZENS;

L'association Propiomazine-calcium en Pédiatrie.

Le Scalpel 1959. 51. 1219.

7) - SCHWARTZ, DEROUAUX, GUYZENS.

L'association Propiomazine-calcium en Médecine interne.

Non publié.